(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118638097 A
(43)申请公布日 2024.09.13

(21)申请号 202410667649.2
(22)申请日 2015.12.17
(30)优先权数据
62/094436 2014.12.19 US
(62)分案原申请数据
201580069602.5 2015.12.17
(71)申请人 阿拉贡药品公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 C·B·海姆 A·霍瓦斯
J·E·E·维特斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 彭昶
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 213/84(2006.01)

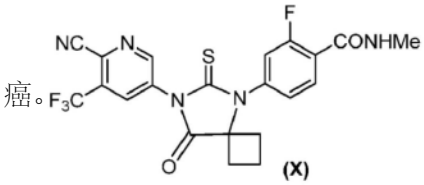
权利要求书9页 说明书14页

(54)发明名称

制备二芳基硫代乙内酰脲化合物的方法

(57)摘要

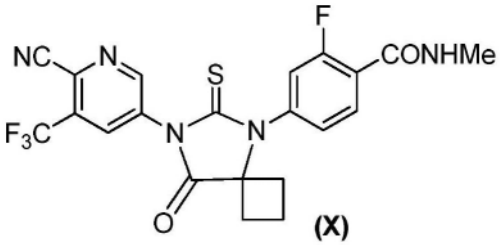
本发明涉及制备二芳基硫代乙内酰脲化合物的方法。本发明公开了用于制备化合物(X)的方法和中间体,其目前正在研究用于治疗前列腺癌。



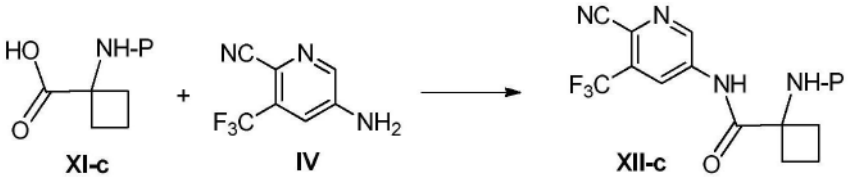
(X)

CN 118638097 A

1.一种用于制备化合物(X)的方法,

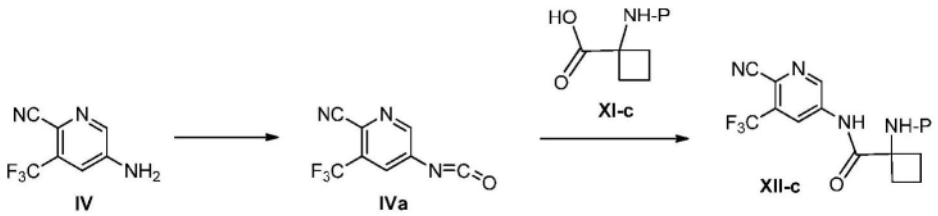


所述方法包括



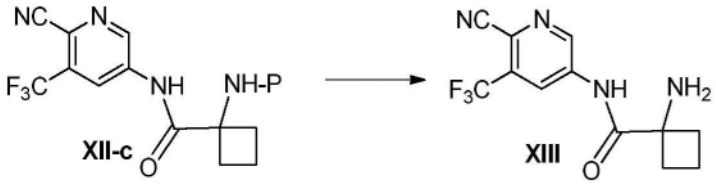
(2a)

在酰胺键形成条件下,在存在酰胺偶联试剂且存在催化剂的情况下,使其中P为氨基保护基团的式(XI-c)的化合物与化合物(IV)于0℃至50℃范围内的温度下在有机溶剂中反应以产生式(XII-c)的化合物;或者



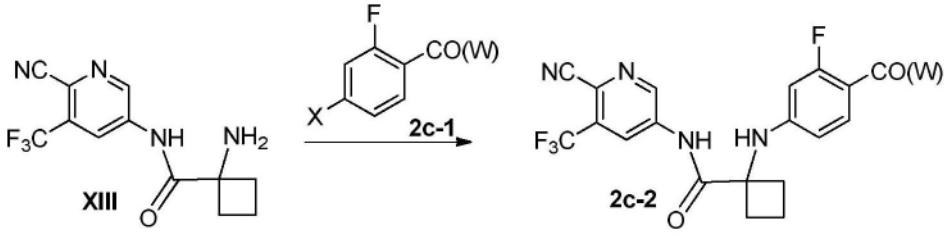
(2a-1)

在存在有机碱的情况下,使化合物(IV)与光气或作为三光气(双(三氯甲基)碳酸酯)或二光气(氯甲酸三氯甲酯)的光气类似物在非质子溶剂中反应;之后任选地未经分离,便在存在非亲核碱的情况下,使用式(XI-c)的化合物于-20℃至80℃范围内的温度下处理所得的异氰酸酯中间体(IVa)以产生式(XII-c)的化合物;



(2b)

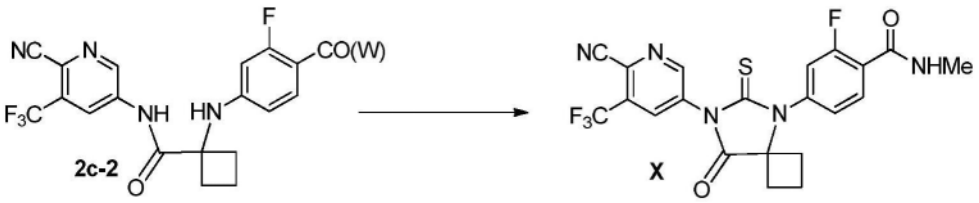
在氨基脱保护条件下,使式(XII-c)的化合物在有机溶剂中于高于环境温度的温度下反应以产生化合物(XIII);



(2c)

在存在铜(0)源或铜盐,存在无机碱,在有机溶剂中,任选地存在配体,任选地存在还原剂的情况下,于0℃至140℃范围内的温度下,使化合物(XIII)与其中X为氯、溴或碘且W为

C_{1-8}烷氧基或甲基氨基的式(2c-1)的化合物反应,以产生其中W为C_{1-8}烷氧基(2c-2B)或甲基氨基(XVII)的式(2c-2)的化合物;和



(2d)

使所述式(2c-2)的化合物转化成化合物(X)。

2.根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(2a)中:

所述酰胺偶联试剂是1,1-羰基二咪唑、T3P、EDCI、DMTMM或EEDQ的;

所述催化剂是DBU、DBN、DABCO、三乙胺、DIPEA、TBD、TMG、MTBD、NaH、KotBu或LiHMDS;和

所述有机溶剂是甲苯、MeTHF、THF、iPrOAc、DCM或IPA。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述酰胺偶联剂为1,1-羰基二咪唑,并且所述催化剂为DBU。

4.根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(2a-1)中:

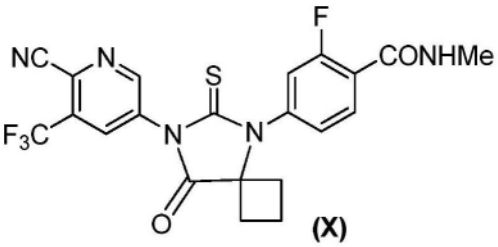
有机碱是三乙胺、乙基二异丙胺或DABCO;

非质子溶剂是DCM、甲苯、THF或MeTHF;

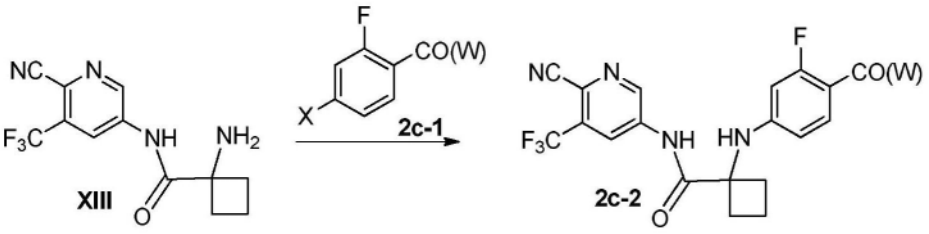
温度是-20℃至50℃范围;和

非亲核碱是DBU、DBN、DABCO、三乙胺、TBD、TMG或MTBD。

5.一种用于制备化合物(X)的方法,

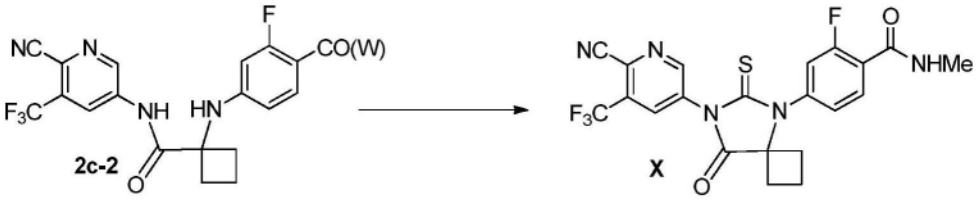


所述方法包括



(2c)

在存在铜(0)源或者铜盐,存在无机碱;有机溶剂中;任选地存在配体;任选地存在还原剂的情况下,使化合物(XIII)与其中X为氯、溴或碘且W为C_{1-8}烷氧基或甲基氨基的式(2c-1)的化合物于0℃至140℃范围内的温度下反应,以产生其中W为C_{1-8}烷氧基(2c-2B)或甲基氨基(XVII)的式(2c-2)的化合物;和



(2d)

使式(2c-2)的化合物转化成化合物(X)。

6.根据权利要求1或5所述的方法,其中在步骤(2c)中:

所述铜(0)源是铜粉或铜海绵;

所述铜盐是氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜、乙酸亚铜或溴化铜;

所述无机碱是乙酸钾、碳酸钾、碳酸铯、CsF或新戊酸钠;

所述有机溶剂是DMF、DMA、DMSO、乙腈、丙腈、丁腈或戊醇;

所述配体是2-乙酰基环已酮、TMEDA或菲咯啉;和

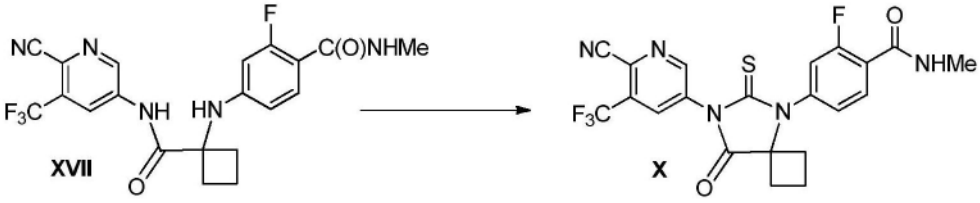
所述还原剂是抗坏血酸钠或亚硫酸氢钠。

7.根据权利要求6所述的方法,其中在步骤(2c)中,所述铜盐是溴化亚铜,所述配体是TMEDA;所述无机碱是乙酸钾;所述有机溶剂是DMA,并且所述温度是在80℃至140℃范围。

8.根据权利要求6所述的方法,其中使用铜粉或铜海绵进行步骤(2c),所述无机碱是乙酸钾或新戊酸钠,所述有机溶剂是DMSO,并且所述温度是在0℃至80℃范围。

9.根据权利要求6所述的方法,其中使用铜粉或铜海绵和铜(I)盐进行步骤(2c),所述铜(I)盐是氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜或乙酸亚铜,所述无机碱是乙酸钾,所述有机溶剂是DMSO,并且所述温度是在0℃至80℃范围。

10.根据权利要求1或5所述的方法,其中步骤(2d)包括通过如下反应使化合物(XVII)转化成化合物(X),



(2e)

在存在活化剂,在有机溶剂中,任选地存在有机碱的情况下,使化合物(XVII)与硫代羰基源于-20℃至100℃范围内的温度下反应。

11.根据权利要求10所述的方法,其中在步骤(2e)中:

所述硫代羰基源是O,O'-二(吡啶-2-基)硫代碳酸酯、1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮、硫代光气、硫代氯甲酸苯酯、O-(2-萘基)硫代氯甲酸酯、硫代氯甲酸甲苯酯和硫代羰基双(苯并三唑);

所述活化剂是DMAP、NaH或NaOH;

所述有机溶剂是DMA、DMF、甲苯、DMSO、ACN、THF、DCM、EtOAc、丙酮、MEK和二噁烷;

所述有机碱是三乙胺或DIPEA。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述硫代羰基源为1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)。

13.根据权利要求11所述的方法,其中所述活化剂为DMAP。

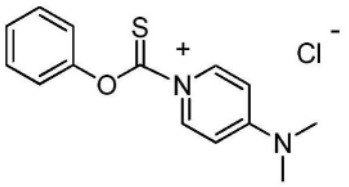
14.根据权利要求11所述的方法,其中所述有机溶剂为DMA。

15.根据权利要求11所述的方法,其中所述硫代羰基源为硫代氯甲酸苯酯,所述活化剂为DMAP,所述有机碱为三乙胺或DIPEA,所述有机溶剂为DMA,并且温度在-20℃至80℃的范围内。

16.根据权利要求11所述的方法,其中所述硫代羰基源为硫代氯甲酸苯酯,所述活化剂为DMAP,所述有机碱为三乙胺或DIPEA,所述有机溶剂为丙酮或乙酸乙酯,并且温度在-20℃至80℃的范围内。

17.根据权利要求16所述的方法,其中在环化后立即添加DMAPA。

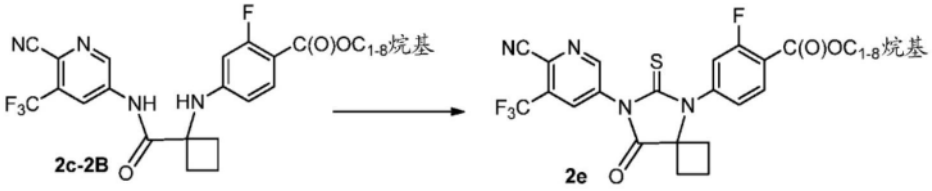
18.根据权利要求11所述的方法,其中步骤(2e)包括使硫代氯甲酸苯酯与DMAP反应以形成可分离的季盐,化合物(S1)



S1 ;

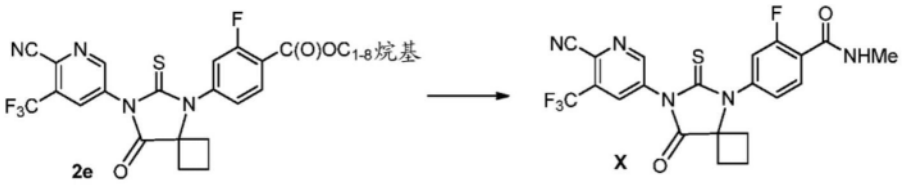
之后在存在作为三乙胺或DIPEA的有机碱的情况下,使化合物(XVII)与化合物S1于-20℃至80℃范围内的温度下在DMA中反应。

19.根据权利要求1所述的方法,其中步骤(2d)包括通过如下反应使式(2c-2B)的化合物转化成式(2e)的化合物,



2c-2B　　2e　　(2f)

在存在活化剂的情况下,在有机溶剂中使式(2c-2B)的化合物与硫代羰基源于-20℃至100℃范围内的温度下反应以产生式(2e)的化合物;和



2e　　X　　(2g)

使用甲胺在有机溶剂中于环境温度下处理式(2e)的化合物。

20.根据权利要求19所述的方法,其中

在步骤(2f)中,所述硫代羰基源是O,O'-二(吡啶-2-基)硫代碳酸酯、1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮、硫光气、硫代氯甲酸苯酯、O-(2-萘基)硫代氯甲酸酯、硫代氯甲酸甲苯酯或硫代羰基双(苯并三唑);所述活化剂是DMAP、NaH和NaOH;和所述有机溶剂是二甲基乙酰胺、DMF、甲苯、DMSO、THF和二噁烷;和

在步骤(2g)中,所述有机溶剂是THF、DMF、DMA、乙醇及其含水混合物。

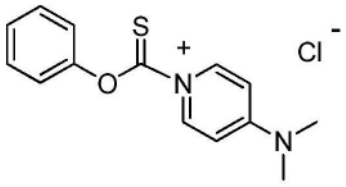
21.根据权利要求20所述的方法,其中在步骤(2g)中,所述有机溶剂是乙醇。

22.根据权利要求20所述的方法,其中

在步骤(2f)中,所述硫代羰基源为硫代氯甲酸苯酯,所述活化剂为DMAP,所述有机溶剂为丙酮或乙酸乙酯;并且所述温度是-20℃至40℃范围内;和

在步骤(2g)中,所述有机溶剂是乙醇。

23.根据权利要求19所述的方法,其中步骤(2f)包括使硫代氯甲酸苯酯与DMAP反应以形成可分离的季盐,化合物(S1)



和

S1 ;

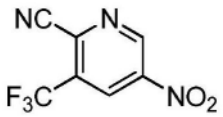
在存在作为三乙胺或DIPEA的有机碱的情况下,在DMA中使化合物(2c-2B)与化合物S1于-20℃至80℃范围内的温度下反应以产生化合物(X)。

24.根据权利要求1所述的方法,其中化合物(IV)通过以下方式制备:

通过向5%Pt/C催化剂F101 R/W和去离子水的浆液中添加H_3PO_2同时搅拌来制备催化剂浆液;

向所述浆液中添加NH_4VO_3同时搅拌;之后

在惰性气氛下,在存在氢气的情况下,使化合物(III)



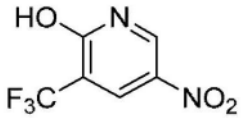
III

与所述催化剂浆液于70℃的温度下在作为二甲苯或丁腈的有机溶剂或溶剂混合物中反应。

25.根据权利要求24所述的方法,其中化合物(III)通过以下方式制备在存在碘化铜(I)的情况下,使化合物(II)在二甲苯中的溶液与氰化钠于120℃的温度下在丁腈中反应以得到化合物(III)。

26.根据权利要求25所述的方法,其中所述化合物(II)通过以下方式制备:

在存在三乙胺氢溴酸盐,存在DMF的情况下,以二甲苯作为溶剂来混合化合物(I);

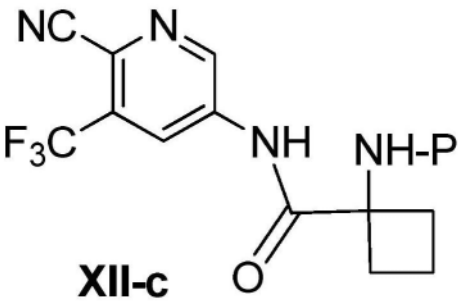


I

将氧溴化磷在二甲苯中的溶液添加至化合物(I);加热至100℃3h;之后

使所述反应混合物冷却至70℃后添加NaOH。

27.式(XII-c)的化合物,其中P为氨基保护基团

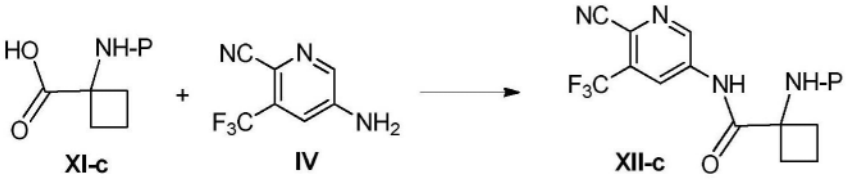


XII-c

。

28.根据权利要求27所述的化合物,其中P为叔丁氧羰基。

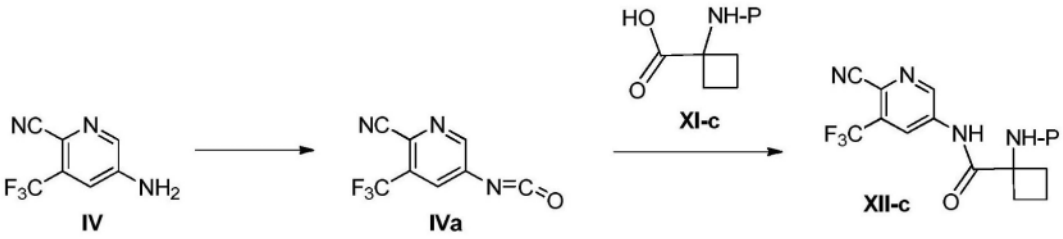
29.一种用于制备权利要求27所述的化合物(XII-c)的方法,所述方法包括



(2a)

在酰胺键形成条件下,在存在酰胺偶联试剂且存在催化剂的情况下,使其中P为氨基保护基团的式(XI-c)的化合物与化合物(IV)于0℃至50℃范围内的温度下在有机溶剂中反应。

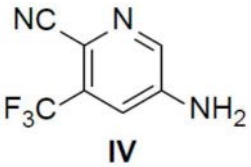
30.一种用于制备权利要求27所述的化合物(XII-c)的方法,所述方法包括



(2a-1)

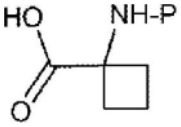
在存在有机碱的情况下,使化合物(IV)与光气或作为三光气(双(三氯甲基)碳酸酯)和二光气(氯甲酸三氯甲酯)的光气类似物在非质子溶剂中反应;之后任选地未经分离,便在存在非亲核碱的情况下,使用式(XI-c)的化合物于-20℃至80℃范围内的温度下处理所得的异氰酸酯中间体(IVa)。

31.一种用于从化合物(IV)制备权利要求27所述的化合物(XII-c)的方法,



IV

所述方法包括使式(XI-c)的化合物



其中P为氨基保护基团

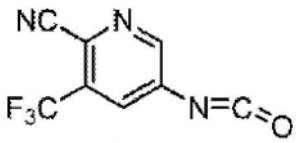
XI-c

,

与

(a)化合物(IV)在酰胺键形成条件下反应;或

(b)异氰酸酯中间体(IVa)在存在非亲核碱的情况下于-20℃至80℃范围内的温度下反应,



IVa

其中式(IVa)的异氰酸酯化合物通过在存在有机碱的情况下,使化合物(IV)与光气或作为三光气(双(三氯甲基)碳酸酯)和二光气(氯甲酸三氯甲酯)的光气类似物在非质子溶剂中反应得到。

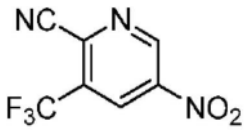
32.根据权利要求29-31中任一项所述的方法,其中氨基保护基P是-CO_2R,其中R是C_{1-8}烷基、苯基或芳基(C_{1-8}烷基)。

33.根据权利要求31或32所述的方法,其中酰胺键形成条件包括在存在作为1,1-羰基二咪唑、T3P、EDCI、DMTMM和EEDQ的酰胺偶联试剂,存在催化剂的情况下,使化合物(IV)与化合物(XI-c)反应。

34.根据权利要求31或32所述的方法,其中所述酰胺偶联试剂是1,1-羰基二咪唑,并且催化剂是DBU。

35.根据权利要求33所述的方法,其中所述催化剂是(1)脒,其为DBU或DBN,(2)叔胺,其为DABCO、三乙胺或DIPEA,(3)胍,其为TBD、TMG或MTBD,或(4)碱,NaH、KOtBu和LiHMDS。

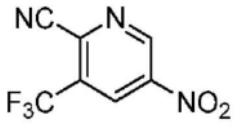
36.根据权利要求31所述的方法,还包括使化合物(III)与选择性还原硝基的还原剂反应



III

。

37.根据权利要求31所述的方法,还包括使化合物(III)



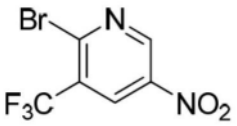
III

与所述催化剂浆液在作为二甲苯或丁腈的有机溶剂或溶剂混合物中在存在氢气下反应以得到化合物(IV);

其中催化剂浆液通过向5%Pt/C催化剂F101 R/W和去离子水的浆液中添加H_3PO_2同时搅拌来制备;和之后

向所述浆液中添加NH_4VO_3同时搅拌以提供化合物(IV)。

38.根据权利要求36或37所述的方法,还包括使化合物(II)氰化以提供化合物(III)



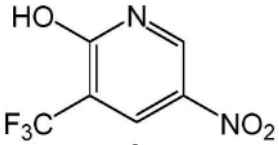
II

。

39.根据权利要求36或37所述的方法,还包括

在存在碘化铜(I)的情况下,使化合物(II)在二甲苯中的溶液与氰化钠在丁腈中反应以得到化合物(III)。

40.根据权利要求38所述的方法,还包括使化合物(I)溴化以提供化合物(II)

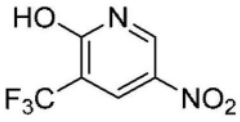


I

。

41.根据权利要求38所述的方法,还包括

在存在三乙胺氢溴酸盐,存在DMF的情况下,以二甲苯作为溶剂来混合化合物(I);



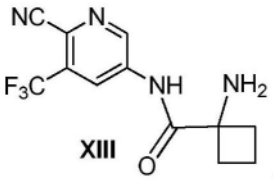
I

将氧溴化磷在二甲苯中的溶液添加至化合物(I);

加热;和

使所述反应混合物冷却后添加NaOH以得到化合物(II)。

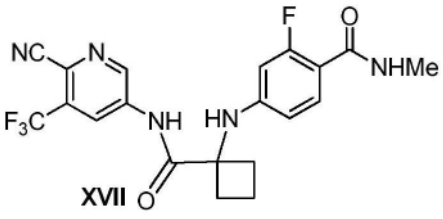
42.一种化合物(XIII)



XIII

。

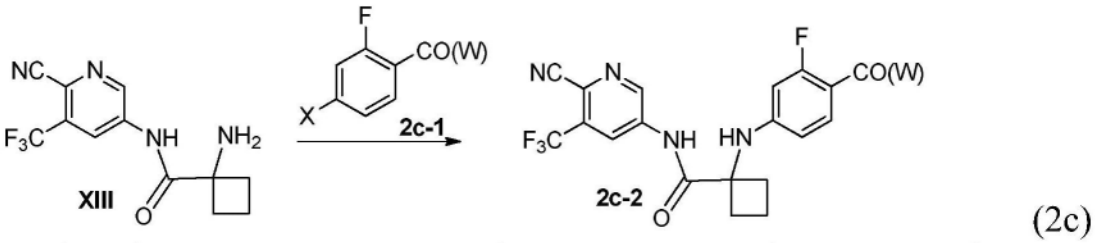
43.一种化合物(XVII)



XVII

。

44.一种用于制备权利要求43所述的化合物(XVII)的方法,所述方法包括



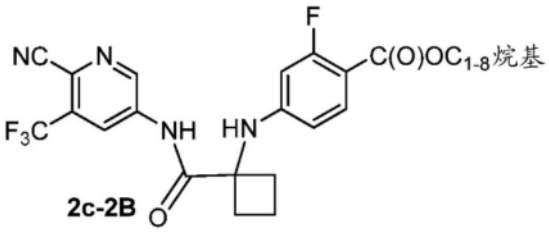
XIII 2c-1 2c-2

(2c)

在存在(1)为铜粉或铜海绵的铜(0)源或者(2)作为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜、乙酸亚铜或溴化铜的铜盐之一,存在乙酸钾、碳酸钾、碳酸铯、CsF或新戊酸钠,以及任选地存在作为2-乙酰基环己酮、TMEDA或菲咯啉的配体,还任选地存在为抗坏血酸钠或亚硫酸氢钠的还原剂的情况下,无论添加或未添加作为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜或乙酸亚铜的铜(I)盐,使化合物(XIII)与其中X

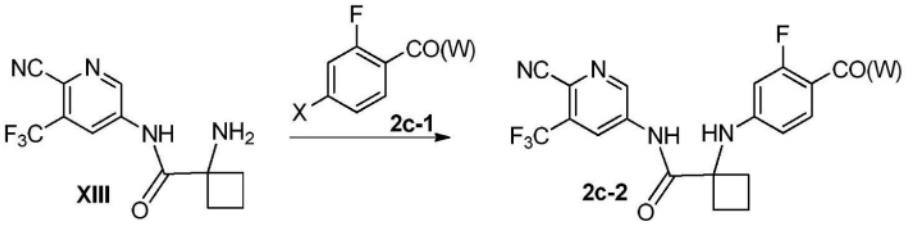
为氯、溴或碘且W为甲基氨基的式(2c-1)的化合物于0℃至140℃范围内的温度下在为DMF、DMA、DMSO、乙腈、丙腈、丁腈或戊醇的有机溶剂中反应。

45.一种式(2c-2B)的化合物



。

46.根据权利要求45所述的制备化合物(2c-2B)方法,其中W是C_{1-8}烷氧基,所述方法包括



(2c)

在存在(1)为铜粉或铜海绵的铜(0)源或者(2)作为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜、乙酸亚铜或溴化铜的铜盐之一,存在乙酸钾、碳酸钾、碳酸铯、CsF或新戊酸钠,以及任选地存在选自2-乙酰基环己酮、TMEDA和菲咯啉的配体,还任选地存在为抗坏血酸钠或亚硫酸氢钠的还原剂的情况下,无论添加或未添加作为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜或乙酸亚铜的铜(I)盐,使化合物(XIII)与其中X

为氯、溴或碘且W为C_{1-8}烷氧基的式(2c-1)的化合物于0℃至140℃范围内的温度下在为DMF、DMA、DMSO、乙腈、丙腈、丁腈或戊醇的有机溶剂中反应。

47.根据权利要求44或46所述的方法,所述方法包括在存在溴化亚铜下使化合物(XIII)与式(2c-1)的化合物反应,其中所述配体是TMEDA,所述无机碱是乙酸钾,所述有机溶剂是DMA,和所述温度是在80℃至140℃范围。

48.根据权利要求44或46所述的方法,所述方法包括在存在为铜粉或铜海绵的铜(0)源下使化合物(XIII)与式(2c-1)的化合物反应,所述无机碱是乙酸钾或新戊酸钠,所述有机溶剂是DMSO,和所述温度是在0℃至80℃范围。

49.根据权利要求44或46所述的方法,所述方法包括在存在为铜粉或铜海绵的铜(0)源并且添加作为氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜或乙酸亚铜的铜(I)盐下使化合物(XIII)与式(2c-1)的化合物反应,其中所述无机碱是乙酸钾,所述有机溶剂是DMSO,和所述温度是在0℃至80℃范围。

制备二芳基硫代乙内酰脲化合物的方法

[0001] 本申请是申请日为2015年12月17日,申请号为201580069602.5(PCT/US2015/066356),发明名称为“制备二芳基硫代乙内酰脲化合物的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2014年12月19日提交的美国临时专利申请62/094,436的优先权,据此将该专利申请全文以引用方式并入。

[0004] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0005] 下文所述的本发明的研究或开发不是联邦资助的。

技术领域

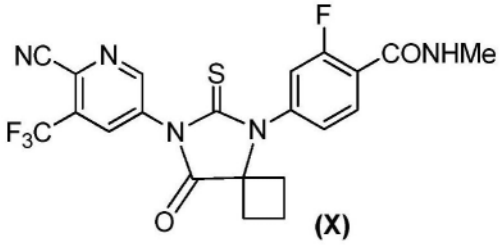
[0006] 本发明涉及化合物(X)及其合成中的中间体的制备。更具体地,本发明涉及制备于2013年5月21日授权的美国专利8,445,507中公开的化合物(X)的方法,该文献全文引入本文以供参考。

背景技术

[0007] 目前正在研究本发明的化合物(X)用于治疗前列腺癌。本发明描述了制备此类化合物的方法和中间体。

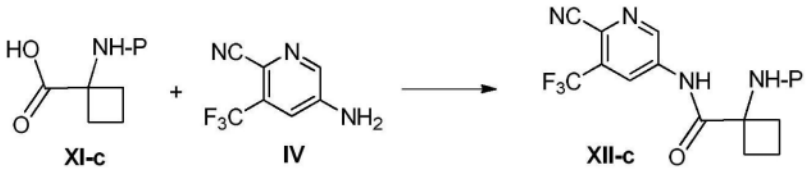
发明内容

[0008] 本发明涉及用于制备化合物(X)的方法,

[0009] 

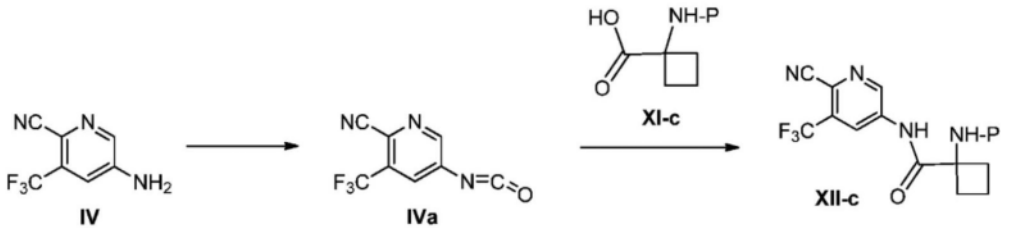
(X)

[0010] 该方法包括以下反应,由以下反应组成和/或基本上由以下反应组成:

[0011] 

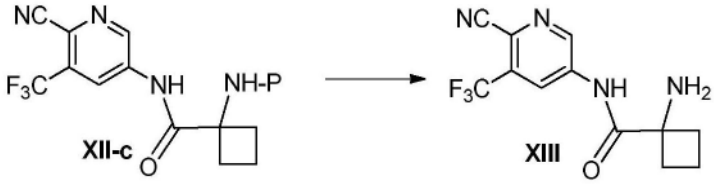
XI-c IV XII-c (2a)

[0012] (i)在酰胺键形成条件下,在存在酰胺偶联试剂且存在催化剂的情况下,使其中P为合适的氨基保护基团的式(XI-c)的化合物与化合物(IV)于约0℃至约50℃范围内的温度下在有机溶剂中反应以产生相应的式(XII-c)的化合物;或者

[0013] 

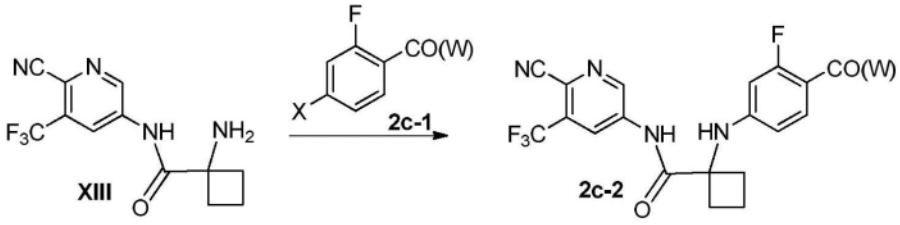
5-异氰酸基-3-(三氟甲基)氰基吡啶 (2a-1)

[0014] (ii)在存在有机碱的情况下,使化合物(IV)与光气或光气类似物在非质子溶剂中反应;之后任选地未经分离,便在存在非亲核碱的情况下,使用式(XI-c)的化合物于约-20℃至约80℃范围内的温度下处理所得的异氰酸酯中间体(IVa)以产生相应的式(XII-c)的化合物;

[0015] 

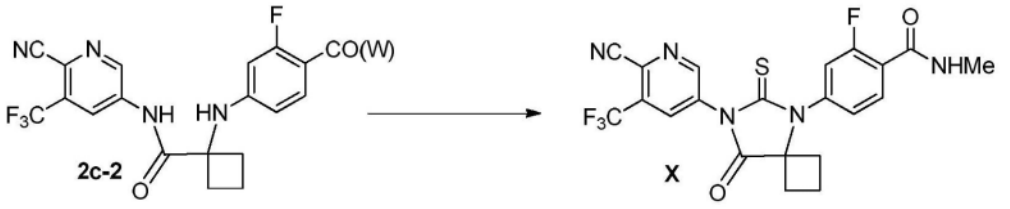
(2b)

[0016] 在合适的氨基脱保护条件下,使式(XII-c)的化合物在有机溶剂中于高于环境温度的温度下反应以产生相应的化合物(XIII);

[0017] 

(2c)

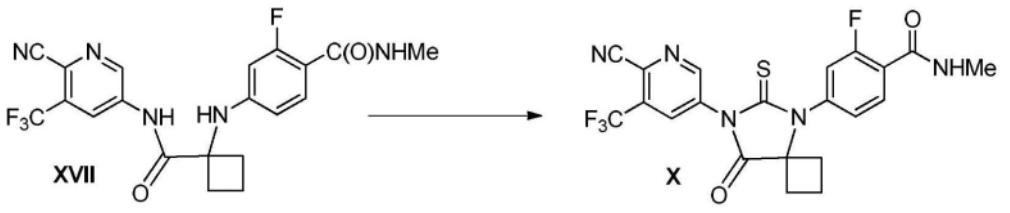
[0018] 在存在Cu(0)源或铜盐,存在无机碱,任选地存在配体,任选地存在合适的还原剂的情况下,使化合物(XIII)与其中X为氯、溴或碘且W为C_{1-8}烷氧基或甲基氨基的式(2c-1)的化合物于约室温至约140℃范围内的温度下在有机溶剂中反应以产生相应的其中W为C_{1-8}烷氧基或甲基氨基的式(2c-2)的化合物;

[0019] 

(2d)

[0020] 使式(2c-2)的化合物转化成化合物(X),下面进一步详细讨论。

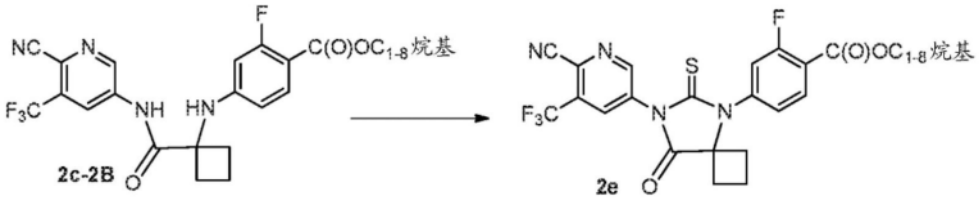
[0021] 在一个实施方案中,如方案(2e)所示,通过如下反应使其中W为甲基氨基的化合物(XVII)转化成化合物(X),

[0022] 

(2e)

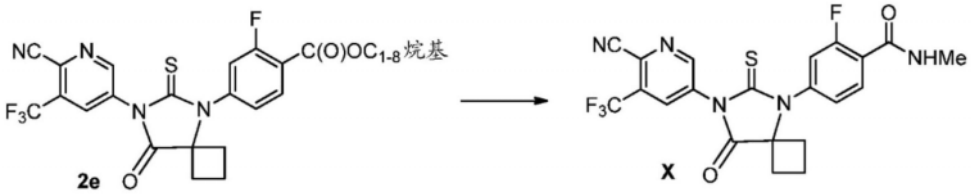
[0023] 在存在活化剂,任选地存在有机碱的情况下,使化合物(XVII)与硫代羰基源于约-20℃至约100℃范围内的温度下在有机溶剂中反应以产生相应的化合物(X)。

[0024] 在另一个实施方案中,如方案(2f)所示,通过如下反应使其中W为C_{1-8}烷氧基的式(2c-2B)的化合物转化成式(2e)的化合物,

[0025] 

(2f)

[0026] 在存在活化剂的情况下,使式(2c-2B)的化合物与硫代羰基源于约-20℃至约100℃范围内的温度下在有机溶剂中反应以产生相应的式(2e)的化合物;之后

[0027] 

(2g)

[0028] 使用甲胺在有机溶剂中于约环境温度下处理式(2e)的化合物以产生相应的化合物(X)。

具体实施方式

[0029] 术语“烷基”无论是单独使用或作为取代基的部分使用,均是指具有1至8个碳原子的直链或支化的碳链。因此,指定的碳原子数(例如C_{1-8})独立地指烷基部分中的碳原子数或指较大的含烷基的取代基的烷基部分中的碳原子数。在具有多个烷基的取代基如(C_{1-6}烷基)$_2$氨基-中,该二烷基氨基的C_{1-6}烷基可相同或不同。

[0030] 术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中术语“烷基”如上文所定义。

[0031] 术语“环烷基”是指具有3至8个碳原子的饱和或部分饱和的、单环的烃环。此类环的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0032] 术语“芳基”是指具有6至10个碳成员的不饱和芳族单环或二环。芳环的示例包括苯基和萘基。

[0033] 术语“卤素”、“卤代”或“卤”是指氟、氯、溴和碘原子。

[0034] 术语“羧基”是指基团-C(=O)OH。

[0035] 术语“甲酰基”是指基团-C(=O)H。

[0036] 术语“氧代基”或“氧化基”是指基团(=O)。

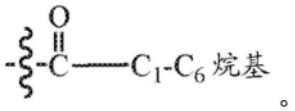
[0037] 术语“硫羰基”是指基团(=S)。

[0038] 本文所用的术语“室温”或“环境温度”是指于约18℃至约22℃范围内的温度。

[0039] 当术语“烷基”或“芳基”或其前缀词根的任一者出现于取代基(例如,芳基烷基、烷基氨基)的名称中时,该名称应解释为包括上述对“烷基”和“芳基”给予的那些限制。指定的碳原子数(如C_1-C_6)独立地指烷基部分、芳基部分中或其中烷基以其前缀词根出现的较大取代基的烷基部分中的碳原子数。对于烷基和烷氧基取代基,指定的碳原子数包括所规定的

给定范围内的所有独立成员。举例来说，C_{1-6}烷基单独地包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基，以及它们的子组合(例如，C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{2-6}、C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{2-5}等)。

[0040] 一般来讲，在本公开全部内容中使用的标准命名法下，指定侧链的终端部分首先描述，随后是朝向连接点的邻接官能团。因此，举例而言，“C_1-C_6烷基羰基”取代基是指下式表示的基团：

[0041] 

。

[0042] 用于本说明书，特别是所述方案和实施例中的缩写如下：

[0043] 缩写

[0044] ACN 乙腈

[0045] aq 含水的

[0046] Boc 叔丁氧羰基

[0047] CDI 1,1’-羰二咪唑

[0048] DABCO 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷

[0049] DBN 1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯

[0050] Dbu 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0051] DCM 二氯甲烷

[0052] DIEA或DIPEA 二异丙基乙胺

[0053] DMA 二甲基乙酰胺

[0054] DMAPA 二甲基氨基丙胺或N^1,N^1-二甲基丙烷-1,3-二胺

[0055] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶

[0056] DMF 二甲基甲酰胺

[0057] 缩写

[0058] DMSO 二甲基亚砜

[0059] DMTMM 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物

[0060] dppf 1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁

[0061] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0062] EEDQ 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉

[0063] h 小时

[0064] HCl 盐酸

[0065] HPLC 高效液相色谱法

[0066] iPrOAc 异丙基丙烯酰胺

[0067] LiHMDS 六甲基二硅基氨基锂

[0068] Me 甲基

[0069] MeCN 乙腈

[0070] MEK 甲基乙基酮

[0071] MeOH 甲醇

[0072] mg 毫克

[0073] MTBD 9-甲基-2,3,4,6,7,8-六氢嘧啶并[1,2-α]嘧啶

[0074] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[0075] $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物

[0076] $P(o\text{-}tol)_3$ 三(邻甲苯基)膦

[0077] rt 室温

[0078] T3P 丙基磷酸酐

[0079] TBD 1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯

[0080] TCDI 1,1'-硫代羰基-二-咪唑

[0081] THF 四氢呋喃

[0082] TMEDA N,N,N',N'-四甲基乙二胺

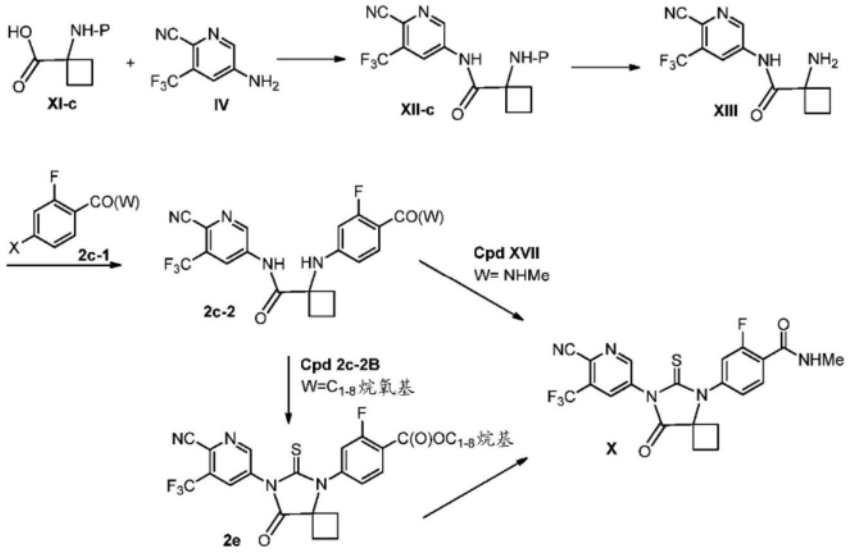
[0083] TMG 四甲基胍

[0084] 2-MeTHF 2-甲基四氢呋喃

[0085] 一般方案

[0086] 本发明的总体方案如下面的方案A所示。

[0087] 方案A

[0088] 

[0089] 在方案A中,式(XI-c)的化合物具有基团P、常规的氨基保护基团诸如氨基甲酸酯(-$NHCO_2R$),其中R为C_{1-8}烷基、苯基、芳基(C_{1-8})烷基等。在酰胺键形成条件下,在存在选自1,1-羰基二咪唑、T3P、EDCI、DMTMM、EEDQ等的酰胺偶联试剂,存在催化剂的情况下,可使式(XI-c)的化合物与化合物(IV)于约0℃至约50℃范围内的温度下在诸如甲苯、MeTHF、THF、iPrOAc或DCM的非质子溶剂中或诸如IPA等的质子溶剂中反应以产生相应的式(XII-c)的化合物,催化剂可以是(1)诸如DBU或DBN的脒,(2)诸如DABCO、三乙胺或DIPEA的叔胺,(3)诸如TBD、TMG或MTBD的胍,或(4)诸如NaH、KOtBu和LiHMDS等的碱。本领域普通技术人员将认识到,一些试剂和碱可能与本文公开的每种溶剂不相容,但可使用科学文献中已知的或可获得的知识容易地鉴定试剂和碱的相容性。

[0090] 在一个实施方案中,酰胺偶联剂为1,1-羰基二咪唑,并且催化剂为DBU。

[0091] 另选地,在存在选自三乙胺、乙基二异丙胺或DABCO的叔胺碱的情况下,可首先用

光气或选自三光气(双(三氯甲基)碳酸酯)、双光气(氯甲酸三氯甲酯)等的光气类似物于约-20℃至约50℃范围内的温度下在选自DCM、甲苯、THF或MeTHF的非质子溶剂中处理化合物(IV)以形成作为中间体的5-异氰酸基-3-(三氟甲基)氰基吡啶(IVa)。在存在(1)诸如DBU或DBN的脒,(2)诸如DABCO或三乙胺的叔胺,或(3)诸如TBD、TMG或MTBD的胍的非亲核碱的情况下,使中间体(IVa)与化合物(XI-c)于约-20℃至约80℃范围内的温度下反应以产生相应的式(XII-c)的化合物。

[0092] 式(XII-c)的化合物的氨基可使用常规方法如酸性条件下,在诸如异丙醇、甲苯、MeTHF、THF、iPrOAc、DCM、IPA、水等的有机溶剂中,在高于环境温度的温度下脱保护以产生相应的化合物(XIII)。

[0093] 在存在(1)诸如铜粉或铜海绵的Cu(0)源或(2)选自氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜、乙酸亚铜或溴化铜的铜盐之一,存在诸如乙酸钾、碳酸钾、碳酸铯、CsF、新戊酸钠等的无机碱以及任选地存在诸如2-乙酰基环己酮、TMEDA或菲咯啉的配体且任选地存在诸如抗坏血酸钠或亚硫酸氢钠的还原剂的情况下,无论添加或未添加选自氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜或乙酸亚铜的Cu(I)盐,可使化合物(XIII)与其中X为氯、溴或碘且W为C_{1-8}烷氧基或甲基氨基的式(2c-1)的化合物于约室温至约140℃范围内的温度下在诸如DMF、DMA、DMSO、乙腈、丙腈、丁腈的有机溶剂或诸如戊醇的醇溶剂中反应以产生相应的其中W为C_{1-8}烷氧基或甲基氨基的式(2c-2)的化合物。

[0094] 在一个实施方案中,铜盐为溴化亚铜,并且配体为TMEDA。

[0095] 在另一个实施方案中,Cu(0)源为铜粉。

[0096] 在另一个实施方案中,Cu(0)源为铜海绵。

[0097] 在另一个实施方案中,有机溶剂为DMA。

[0098] 在另一个实施方案中,有机溶剂为DMSO。

[0099] 在另一个实施方案中,在存在无机碱乙酸钾的情况下,化合物(XIII)与式(2c-1)的化合物于约80℃至约140℃范围内的温度下在诸如DMA的有机溶剂中的反应包括诸如溴化亚铜的铜盐与配体TMEDA,由其组成,和/或基本上由其组成。

[0100] 在另一个实施方案中,在存在诸如乙酸钾或新戊酸钠的无机碱的情况下,化合物(XIII)与式(2c-1)的化合物于约0℃至约80℃范围内的温度下在DMSO中的反应包括诸如铜粉或铜海绵的Cu(0)源,由其组成和/或基本上由其组成。

[0101] 在另一个实施方案中,在存在诸如乙酸钾的无机碱的情况下,并且添加选自氯化亚铜、碘化亚铜、溴化亚铜或乙酸亚铜的铜(I)盐,化合物(XIII)与式(2c-1)的化合物于约0℃至约80℃范围内的温度下在诸如DMSO的有机溶剂中的反应包括诸如铜粉或铜海绵的Cu(0)源,由其组成和/或基本上由其组成。

[0102] 本发明还包括使式(2c-2)的化合物转化成化合物(X)的方法,如下面详细描述的。

[0103] 在存在选自DMAP、NaH或NaOH的活化剂,任选地存在选自三乙胺或DIPEA的有机碱的情况下,可使其中W为甲基氨基的化合物(XVII)与选自O,O'-二(吡啶-2-基)硫代碳酸酯、1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮、硫代光气、硫代氯甲酸芳基酯(其中芳基为苯基、萘基或甲苯基)或硫代羰基双(苯并三唑)的硫代羰基源于约-20℃至约100℃范围内的温度下在选自DMA、DMF、甲苯、DMSO、ACN、THF、DCM、EtOAc、丙酮、MEK或二噁烷的有机溶剂中反应以产生相应的化合物(X)。

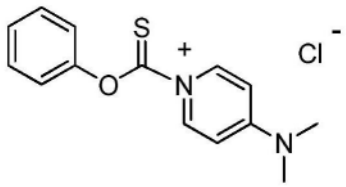
[0104] 在一个实施方案中,硫代羰基源为1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)。

[0105] 在另一个实施方案中,活化剂为DMAP。

[0106] 在另一个实施方案中,有机溶剂为DMA。

[0107] 在另一个实施方案中,硫代羰基源为硫代氯甲酸苯酯,活化剂为DMAP,有机碱选自三乙胺或DIPEA,有机溶剂为DMA,温度在约-20℃至约80℃的范围内。

[0108] 在另一个实施方案中,硫代氯甲酸苯酯可与DMAP反应以形成可分离的季盐,如下所示的化合物(S1)。

[0109] 

S1

[0110] 本发明还涉及一种方法,该方法包括在存在选自三乙胺或DIPEA的有机碱的情况下,使化合物(XVII)与化合物S1于约-20℃至约80℃范围内的温度下在有机溶剂DMA中反应以产生相应的化合物(X),或由其组成或基本上由其组成。

[0111] 在存在选自DMAP、NaH或NaOH的活化剂,任选地存在选自三乙胺或DIPEA的有机碱的情况下,可使其中W为C_{1-8}烷氧基的式(2c-2B)的化合物与选自O,O'-二(吡啶-2-基)硫代碳酸酯、1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮、硫代光气、硫代氯甲酸芳基酯(其中芳基为苯基、萘基或甲苯基)或硫代羰基双(苯并三唑)的硫代羰基源于约-20℃至约100℃范围内的温度下在选自二甲基乙酰胺、DMF、甲苯、DMSO、THF或二噁烷的有机溶剂中反应以产生相应的化合物(X)。

[0112] 在一个实施方案中,式(2c-2B)的化合物的W为甲氧基,称为化合物(XV)。

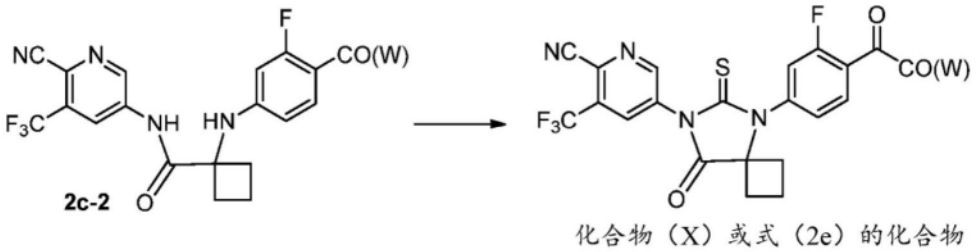
[0113] 本发明还涉及一种方法,该方法包括在存在选自三乙胺或DIPEA的有机碱的情况下,使化合物(2c-2B)与化合物S1于约-20℃至约80℃范围内的温度下在有机溶剂DMA中反应以产生相应的化合物(X)。

[0114] 可使用甲胺在选自THF、DMF、DMA、乙醇或其含水混合物的有机溶剂中于约环境温度下处理式(2e)的化合物以产生相应的化合物(X)。

[0115] 在一个实施方案中,有机溶剂为乙醇。

[0116] 在另一个实施方案中,选自表1所示的F1至F11的反应条件可用于使化合物(2c-2)分别转化成化合物(X)或式(2e)的化合物,其中W为甲基氨基或C_{1-8}烷氧基。

[0117] 表1:

[0118] 

2c-2

化合物(X)或式(2e)的化合物

[0119]

反应条件	硫代羰基源	溶剂	活化剂/碱	T（℃）
F1	硫光气	THF	NaOH	-20 至 RT
F2	硫光气	THF	DMAP	-20 至 RT
F3	硫代氯甲酸苯酯	EtOAc	DMAP + Et_3N	-20 至 80
F4	硫代氯甲酸苯酯	DMA	DMAP + DIPEA	-20 至 RT

[0120]

反应条件	硫代羰基源	溶剂	活化剂/碱	T（℃）
F5	硫代氯甲酸苯酯	THF MeCN、丙酮、MEK、DMA 或 DCM 之一	DMAP + Et_3N	-20 至 70
F6	硫代氯甲酸苯酯	甲苯	DMAP + Et_3N	-20 至 50
F7	*O,O'*-二(吡啶-2-基)硫代碳酸酯	DMA	DMAP	RT 至 100
F8	1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1*H*)-酮)	DMA	DMAP	RT 至 100
F9	1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1*H*)-酮)	甲苯	DMAP	60 至 100
F10	二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮	DMA	DMAP	RT 至 100
F11	二(1H-苯并三唑-1-基)甲硫酮	DMA	DMAP	RT 至 100

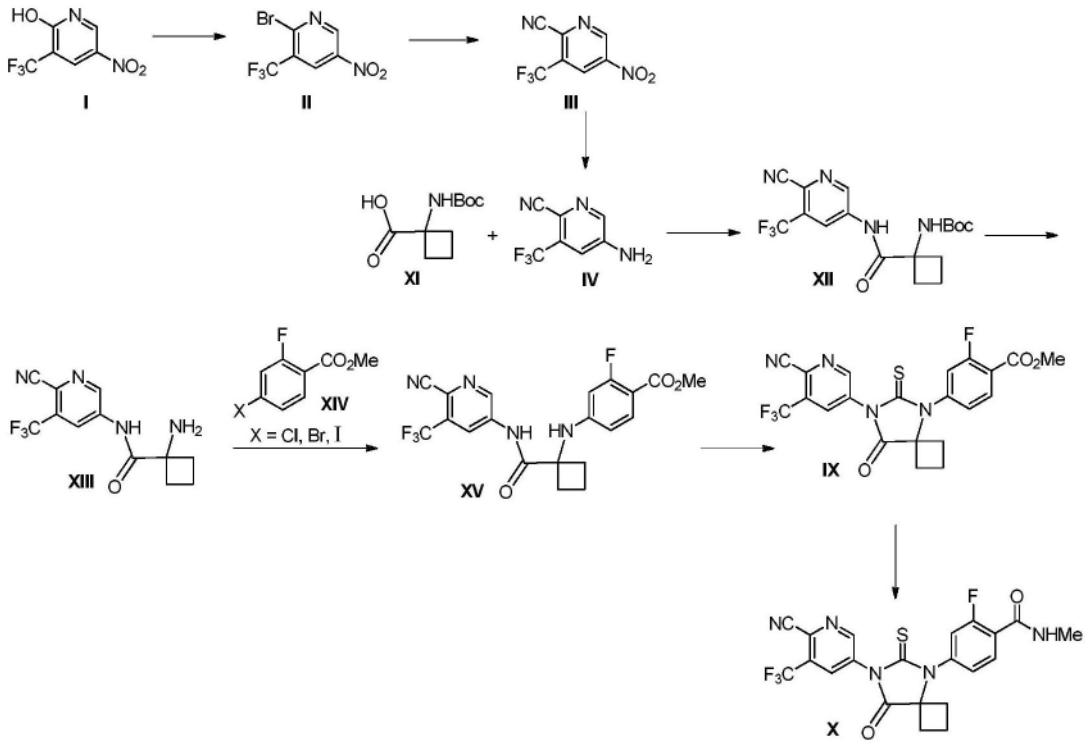
[0121] 在另一个实施方案中，当硫代羰基源为硫代氯甲酸苯酯时，在环化后立即添加DMAPA。

[0122] 具体实施例

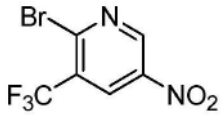
[0123] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的，并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0124] 在以下实施例中，列出了一些已经作为残余物分离出来的合成产物。本领域技术人员会理解，术语“残余物”不限制产物被分离时的物理状态，并且可包括例如固体、油状物、泡沫、胶状物、浆状物等。

[0125] 实施例1

[0126] 

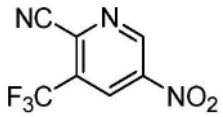
[0127] 步骤A:制备化合物II

[0128] 

II

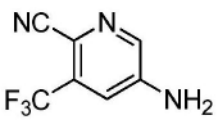
[0129] 向容器中添加19g化合物(I),5g三乙胺氢溴酸盐,49g二甲苯和67g DMF。将26g三溴氧磷在16g二甲苯中的溶液按剂量添加到反应混合物中。将反应混合物加热至100℃3h。之后将混合物冷却至70℃。向该混合物中添加75g NaOH(10M)溶液。在室温下相分离后,用84g NaOH水溶液(10M)洗涤有机层,之后用84g NaCl水溶液(25%)洗涤。将有机相结转至下一步而无需进一步纯化。为了表征化合物(II)的目的,进行从庚烷中结晶分离。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.36,8.75。

[0130] 步骤B:制备化合物III

[0131] 

III

[0132] 向上述化合物(II)在二甲苯中的溶液中添加8.7g氰化钠和6.8g碘化铜(I)和45g丁腈。将混合物加热至120℃20h。将反应混合物冷却,用碳酸钠水溶液(10%)洗涤两次。将有机相结转至下一步。为了表征化合物(III)的目的进行分离。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ149.3,145.4,133.9,131.9,130.1,119.5,114.0。

[0133] 步骤C:制备化合物(IV)。

IV

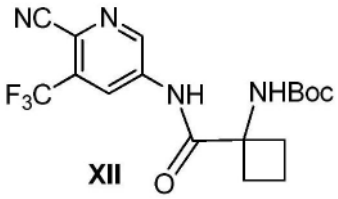
[0134] 改性催化剂浆液的制备。

[0135] 在20mL烧杯中,将0.156g(0.129mL,50%w/w)的H_3PO_2添加到1.00g 5%Pt/C催化剂F101 R/W(得自Evonik AG,含约60%水)和4.0mL去离子水的浆液中。在15分钟后用磁性搅棒搅拌,添加58mg NH_4VO_3,再次搅拌浆液15分钟。

[0136] 氢化:

[0137] 向100mL高压釜中添加10.0g化合物(III)(46.1mmol)在26.7mL二甲苯和13.3mL丁腈中的溶液。借助于2mL去离子水将改性的催化剂浆液添加该溶液中。关闭高压釜,之后用氮气加压至10巴3次,以及用氢气加压至10巴3次,进行惰性化。将反应器压力设定为5.0巴氢,开始搅拌(空心轴涡轮搅拌器,1200rpm),并且在50min内将混合物加热至70℃。一旦达到70℃,停止氢吸收。再搅拌40min后,停止加热,并且使高压釜冷却。将浆液通过玻璃纤维过滤器过滤并且在20-23℃下使用40mL二甲苯分批洗涤。在蒸馏丁腈溶剂时,从溶液中结晶化合物(IV)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.31(d,J=2.6Hz,1H),7.04(s,NH).

[0138] 步骤D:制备化合物(XII)。

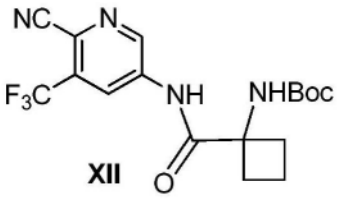
[0139] 

XII

[0140] 方法A:在20℃下将18.5mL(106mmol)N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)和17g(104mmol)羰基二咪唑(CDI)分批添加至18g(96.2mmol)化合物(IV)、24.8g(109.7mmol)化合物(XI)在54mL四氢呋喃(THF)中的混合物中。将混合物加热至60℃,并且添加15.4g(101mmol)1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。2h后,用108mL四氢呋喃(THF)稀释混合物,并且用柠檬酸水溶液(在72mL水中50g)洗涤混合物。随后,使用共沸蒸馏将水与有机层隔开。THF中的化合物(XII)被原样用于下一步骤。为了表征的目的,分离出一个小样品。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.4(s,1H),8.74(s,2H),5.18(s,1H),2.79(m,2H),2.22(m,2H),2.12(m,2H),1.49(s,9H);^{13}C NMR($CDCl_3$,JMOD)δ172.7,143.6,138.2,131.0,123.5,123.3,114.4,82.2,59.9,30.7,28.3,15.1。

[0141] 方法B:将55g(244mmol)化合物(XI)在240mL四氢呋喃(THF)中的溶液添加40g(214mmol)化合物IV、37.8g(233mmol)羰基二咪唑(CDI,109.7mmol)在120mL四氢呋喃(THF)中的混合物中。将混合物加热至60℃,并且添加33.7mL(224mmol)1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。4h后,用柠檬酸水溶液(在160mL水中112g)洗涤混合物。在50℃下相分离后,使用共沸蒸馏将水从有机层中分离出来。THF中的化合物(XII)被原样用于下一步骤。

[0142] 步骤E:通过5-异氰酸基-3-(三氟甲基)氰基吡啶(IVa)制备化合物(XII)

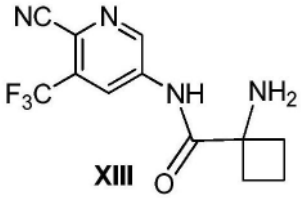
[0143] 

XII

[0144] 向反应器中添加0.2g(1.1mmol)化合物(IV),6mL干燥DCM,并且冷却至0℃。添加三光气(0.22g,0.67eq),之后滴加三乙胺(0.55g,5eq)。在0℃下搅拌混合物,并且2h后,根据

HPLC分析化合物(IV)完全转化成化合物(IVa)。添加化合物(XI)(0.28g,1.2eq),并且在0℃下进一步搅拌混合物。1h后的HPLC分析显示混合物中化合物(XII)的转化率为42%。

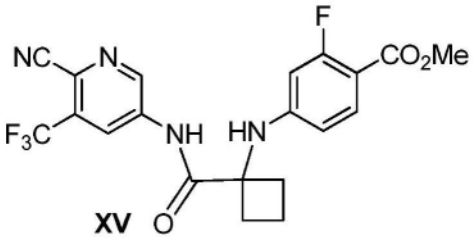
[0145] 步骤F:制备化合物(XIII)

[0146] 

XIII

[0147] 将6M盐酸在异丙醇中的溶液(2eq.)添加到化合物(XII)在THF中的溶液中。将搅拌的反应溶液加热至70℃5h。反应完成后,将混合物进一步加热回流并且用2-丙醇转化。使反应冷却至30℃,并且添加氢氧化铵溶液(3eq.)。将混合物搅拌1h,之后冷却至5℃。通过过滤收集沉淀物。用水洗涤一次滤饼,并且用冷异丙醇洗涤一次滤饼。将滤饼在50℃下在部分真空下干燥,以形成80%产率的化合物(XIII)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.2(s,1H),8.84(s,2H),2.81(m,2H),2.13(m,2H),2.07(m,2H);^{13}C NMR($CDCl_3$,JMOD)δ175.8,143.4,137.5,122.9,114.4,59.3,34.9,14.3。

[0148] 步骤G:制备化合物(XV)

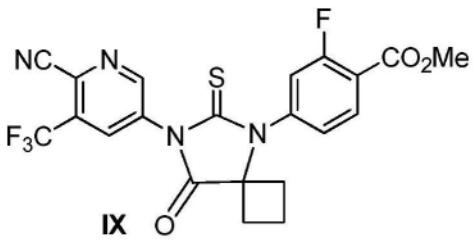
[0149] 

XV

[0150] 方法A:将2g化合物(XIII)在10mL DMA中的溶液在6h内添加到装有1.2eq化合物(XIV)-Cl(X=Cl)、2.5eq乙酸钾、1.0eq的氯化铜(I)和5mL的DMA的反应器中。将反应混合物搅拌并且加热至130℃。17h后再进行搅拌,HPLC分析显示反应混合物中有40%的化合物(XV)。

[0151] 方法B:向反应器中添加1g化合物(XIII)、1.18g化合物(XIV)-I(X=I)、0.7g乙酸钾、0.22g铜海绵(1eq)和7mL DMSO。将混合物在25℃下搅拌7h。HPLC分析显示93%转化成化合物(XV)。添加EtOH后,再添加水和浓氢氧化铵,过滤分离出化合物(XV),产率为90%。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.74(m,1H),9.28(m,1H),8.75(m,1H),7.67(t,J=2×8.7Hz,1H),7.55(s,1H),7.20(m,2H),6.33(d,J=8.5Hz,1H),6.18(d,J=13.8Hz,1H),3.75(s,3H)2.76(m,2H),2.24(m,2H),1.98(m,2H);^{13}C NMR($CDCl_3$,JMOD)δ174.6,164.4,163.8,161.1,151.7,151.6,144.7,139.0,133.1,128.8,128.1,123.8,114.7,109.10,105.6,60.6,51.4,30.1,14.40.

[0152] 步骤H:制备化合物(IX)

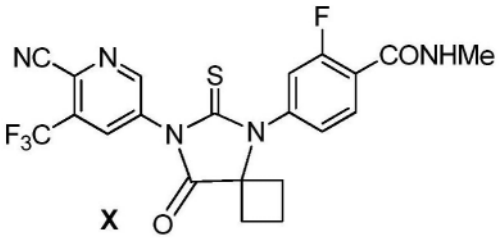
[0153] 

IX

[0154] 方法A:向反应器中添加1g化合物(XV)、1.1g 1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)、0.56g DMAP和6.2mL DMA。将混合物搅拌并且加热至60℃20h。此时,添加6mL EtOH,之后添加6mL水。之后将反应冷却至0℃。通过过滤分离出化合物(IX),产率为70%。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ9.23(J=1.9Hz,1H),8.77(s,J=2.1Hz,1H),8.18(t,J=2×8.2Hz,1H),7.58(dd,J=10.9,1.7Hz,1H),7.48(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),3.9(s,3H),2.65(m,2H),2.50(m,2H),2.00(m,1H),1.61(m,1H);^{13}C NMR(DMSO,JMOD)δ179.6,174.2,163.3,153.4(ArH),140.9,135.5(ArH),132.9(ArH),128.9,126.5(ArH),118.9(ArH),114.2,67.7,52.6(CH_3),31.2,13.4。

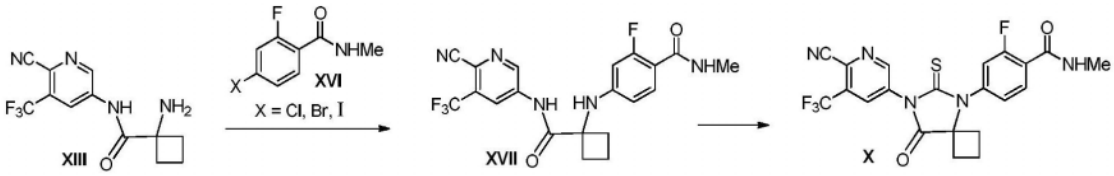
[0155] 方法B:向反应器中添加0.5g化合物(XV)、0.35g(2.5eq)DMAP和5mL DMA。将混合物搅拌并且冷却至-20℃。向该混合物中添加硫代氯甲酸苯酯(0.5g,2.5eq),之后添加0.46g(4eq)三乙胺。将混合物温热至室温并且搅拌3h。HPLC分析显示97%转化成化合物(IX)。

[0156] 步骤I:通过化合物(IX)制备化合物(X)。

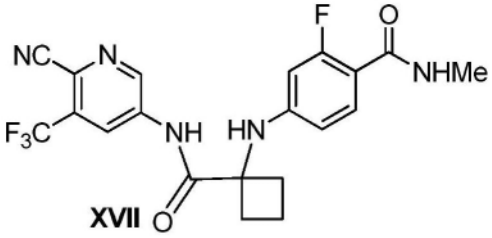
[0157] 

[0158] 向反应器中添加0.85g化合物(IX)。添加甲胺在乙醇中的溶液(8.5mL),将混合物在环境温度下搅拌3h。之后将反应混合物倒入5.1mL乙酸和19mL水的混合物中。通过过滤分离出化合物(X),产率为55%^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ9.22(s,1H),8.79(d,J=1.9Hz,1H),8.52(m,1H),7.83(t,J=8×2Hz,1H),7.48(dd,J=10.5,1.8Hz,1H),7.39(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),2.8(d,J=4.5Hz,3H),2.65(m,2H),2.50(m,2H),2.00(m,1H),1.61(m,1H)。

[0159] 实施例2

[0160] 

[0161] 步骤A:制备化合物(XVII)

[0162] 

[0163] 方法A:向1L反应器中添加7.8g(38mmol)化合物(XVI)-Br(X=Br)、69.7g(2.5eq,79mmol)乙酸钾、12g(0.3eq,9.5mmol)溴化铜(I)和12.8mL(0.3eq,9.5mmol)N,N,N',N'--四甲基乙二胺和27mL DMA。将混合物搅拌并且加热至120℃。在2h内在热混合物上按剂量配制9.0g化合物(XIII)在12.7mL DMA中的溶液。再搅拌2h后,将混合物冷却至60℃。添加27mL水,之后添加18mL乙腈。接种和老化1h后,在2h内按剂量缓慢添加18mL水。将混合物冷却,并

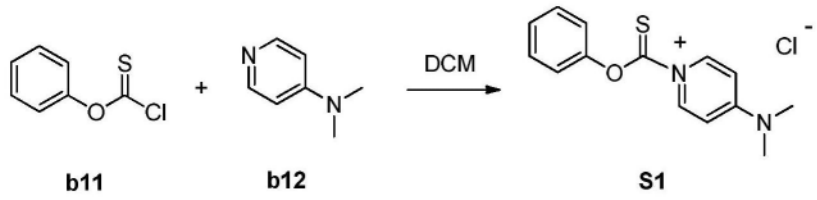
且之后通过过滤分离化合物(XVII),产率为84%。^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ10.7(s,1H),9.3(s,1H),8.74(s,1H),7.73(m,1H),7.47(m,1H),7.19(s,1H),6.30(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=13.9Hz,1H),2.70(m,3H),2.70(m),2.17(m),1.95(m);^{13}C NMR(DMSO,JMOD)δ175.0,163.7,162.3,159.1,149.6,149.4,144.6(ArH),139.0,131.5(ArH),129.4,129.0,123.6(ArH),122.4,120.0,114.7,111.4,111.2,109.2(ArH),99.5(ArH),60.6,30.1,26.2,14.3。

[0164] 方法B:向反应器中添加500mg化合物(XIII)、1.1当量化合物(XVI)-Br(X=Br)、1当量铜粉、2.0当量乙酸钾和2.5mL DMSO。将混合物搅拌并且加热至60℃18h,之后HPLC显示形成80%的化合物XVII。

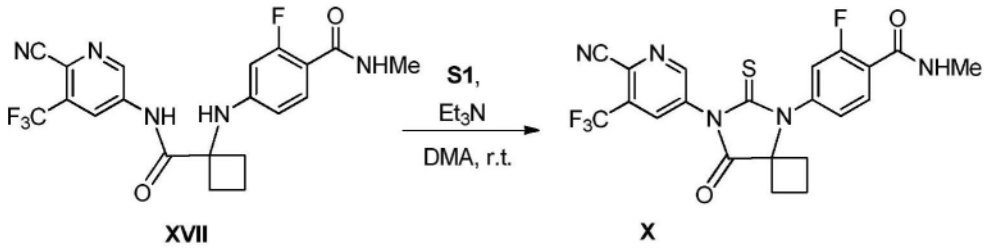
[0165] 步骤B:提供化合物(XVII)制备化合物(X)。

[0166] 方法A:向反应器中添加48g化合物(XVII)、52.8g 1,1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮)、13.5g 4-二甲基氨基吡啶和144mL DMA。将混合物搅拌并且加热至90℃2h。之后将反应冷却至60℃。添加体积为37mL的HCl(异丙醇中的6M),之后添加144mL异丙醇和216mL水。通过过滤分离出化合物(X),产率为80%。

[0167] 方法B:



[0168]



[0169] 将一部分DMAP(b12,2.0g)溶于20mL DCM中并且冷却至-30℃。添加硫代氯甲酸苯酯(b11,4.3g,1.5eq),并且将混合物搅拌1h。将混合物过滤并且将收集的固体在室温下在减压下干燥,得到4.3g季铵盐(S1),为结晶黄色产物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3CN):3.39(6H,s),7.04(2H,d),7.29(2H,d),7.44(1H,t),7.58(2H,t),9.04(2H,d)。

[0170] 在21℃下将化合物(XVII)(0.5g,1.1mmol)和三乙胺(0.93g,8.8mmol)溶解在5mL DMA中。添加盐S1(0.81g,2.75mmol),并且将溶液在室温下搅拌。1h后通过HPLC分析溶液显示出38%转化成化合物(X)。

[0171] 方法C:将DMAP(4.41g,2.2eq,36.1mmol)溶解在107mL乙酸乙酯中并且加热至60℃。添加化合物(XVII)(7.15g,16.4mmol),之后蒸馏35mL乙酸乙酯以除去水。在50℃下添加6.24g(2.2eq,36.1mmol)硫代氯甲酸苯酯,并且将混合物搅拌1h,之后添加9.16mL(65.7mmol)三乙胺。反应在50℃下保持6h,之后冷却至5℃。添加13.7mL(5eq,82.1mmol)在2-丙醇溶液中的6M盐酸。之后将混合物用35.8mL水洗涤,随后用盐水洗涤。将所得的有机层蒸发并且用甲苯和正丁醇代替。接种后,将混合物冷却,并且通过过滤、洗涤并干燥来收集化合物(X)。产率:72%。

[0172] 方法D:将DMAP(15.4g,2.2eq)溶于250mL乙酸乙酯中。添加化合物(XVII)(25g),之后加热至50℃。添加硫代氯甲酸苯酯(2.2eq),并且将混合物搅拌1h,之后添加32mL(4.0eq)三乙胺。将反应温度保持在50℃下6h,之后冷却至20℃。添加N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺(DMAPA)(2eq),并且将混合物搅拌5h。添加在2-丙醇(125mL)中6M盐酸的溶液,并且在30℃下搅拌2h。之后用125mL水洗涤有机层。将所得的有机层浓缩并且用正丁醇代替。接种后,将混合物冷却,并且通过过滤、洗涤并干燥来收集化合物(X)。产率:79%。

[0173] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。